

## 6-й СЪЕЗД ИНФЕКЦИОНИСТОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**D-ЛАКТАТ, С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ПРОКАЛЬЦИТОНИН В ЛИКВОРЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ ЦНС**

*Зенькова С.К., Семенов В.М., Веремей И.С., Кубраков К.М., Васильева М.А., Жильцов И.В.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Беларусь*

В связи с наметившимся в последнее время сглаживанием лабораторных показателей при бактериальных и вирусных менингитах, менингоэнцефалитах наибольшую актуальность на современном этапе представляет разработка новых методов дифференциальной диагностики менингитов различной этиологии. В последнее время стали появляться сообщения о возможности использования определения концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и D-лактата в ликворе как маркера бактериального процесса [1, 2, 3, 4].

Целью работы явился анализ возможности использования определения концентрации D-лактата, СРБ, прокальцитонина в ликворе как маркера бактериального менингита, менингоэнцефалита и сравнение их диагностической ценности.

Материалы и методы. Исследование проведено у 249 пациентов в возрасте от 1 мес. до 86 лет, госпитализированных в ВОКИБ и в ВОКБ в 2010–2013 гг. Среди обследованных 65 пациентов с бактериальным менингитом, 89 — с вирусным, 91 — с острыми респираторными, кишечными инфекциями, ОНМК, опухолями головного мозга и др. заболеваниями без ликворологических признаков менингита и 4 пациента с субарахноидальными кровоизлияниями. Все исследования выполнены в начале заболевания (1–4 сутки) и в динамике. D-лактат в СМЖ определяли с применением тест-системы D-лактама (Сивитал, Беларусь). Для определения уровня СРБ в ликворе использовали коммерческий диагностический набор «HumanC-ReactiveProteinELISAKit», фирмы «Invitrogen», Camarillo, California, United States, для определения уровня прокальцитонина — коммерческий диагностический набор «ProcalcitoninHumanELISAKit», фирмы «Abcam», Cambridge, UK. Статистическую обработку данных проводили посредством статистических пакетов Statistica 7.0, MedCalc 10.2.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ показал, что концентрация D-лактата в СМЖ при бактериальных менингитах в начале заболевания была достоверно выше, чем у пациентов из группы контроля ( $p < 0,00001$ ), так при бактериальных менингитах медиана концентрации D-лактата в СМЖ в начале заболевания составила 0,15 мМ (25%-75%: 0,11–0,67 мМ); при вирусных поражениях ЦНС она находилась на отметке 0,08 мМ (25%-75%: 0,06–0,13 мМоль/л) и была сопоставима с уровнем D-лактата в СМЖ у пациентов с различными заболеваниями без ликворологических признаков менингита ( $Me = 0,07$  мМ; 25%-75%: 0,06–0,09 мМ). Проведенный ROC-анализ в качестве точки (значения D-лактата ликвора) диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии па-

тологического процесса предложил концентрацию D-лактата, равную 0,097 мМ ( $Se = 90,0\%$ ,  $Sp = 69,2\%$ ,  $p = 0,0001$ ,  $AUC = 0,861$ ). При этом уровень D-лактата 0,14 мМ обладает 91,82% специфичностью, что позволяет при концентрации D-лактата в ликворе выше этого значения с очень высокой вероятностью отнести менингит к бактериальному. Достоверных различий в уровне D-лактата в СМЖ при различной этиологии бактериального менингита нами выявлено не было, однако при менингококковой этиологии заболевания концентрация D-лактата в СМЖ была несколько выше, чем при менингитах другой этиологии. Анализ зависимости течения заболевания от концентрации D-лактата в СМЖ в начале заболевания достоверных различий в концентрации D-лактата в ликворе при неблагоприятном течении заболевания (наличие очаговой симптоматики со стороны ЦНС, развитие ИТШ, ДВС-синдрома, отека головного мозга) и при гладком течении бактериального менингита без сопутствующего энцефалита и острых инфекционных осложнений не выявил ( $p = 0,206$ ). Однако концентрация D-лактата в ликворе у пациентов с неблагоприятным течением менингита (симптомы энцефалита, ИТШ, ДВС-синдрома, отека головного мозга) была несколько выше концентрации D-лактата в ликворе пациентов с бактериальным менингитом без развития сопутствующих осложнений ( $Me = 0,19$ ; 25%-75%: 0,11–0,42 vs  $Me = 0,12$ ; 25%-75%: 0,1–0,17 мМ соответственно), при этом максимальные концентрации D-лактата регистрировались при одновременном развитии симптомов энцефалита и острых инфекционных осложнений ( $Me = 0,48$  мМ; 25%-75%: 0,42–1,36 мМ). В процессе лечения пациентов с бактериальным менингитом при наличии положительного эффекта от проводимой антибактериальной терапии концентрация D-лактата в СМЖ в течение 2–4 дней снижалась в 1,24–2,6 раза, а при отрицательной динамике, напротив, повышалась в 1,16–1,67 раз. При этом к концу лечения у всех пациентов было достигнуто снижение концентрации D-лактата в СМЖ до уровня асептического менингита. Корреляционный анализ показал, что концентрация D-лактата в ликворе у пациентов с бактериальным менингитом имела обратную корреляционную зависимость с днем антибактериальной терапии ( $R = -0,18$ ;  $p = 0,051$ ). Уровень D-лактата в ликворе также достоверно коррелировал с выраженностью плеоцитоза ( $R = 0,35$ ;  $p < 0,000001$ ), процентным содержанием нейтрофилов ( $R = 0,2$ ;  $p = 0,0014$ ), уровнем белка СМЖ ( $R = 0,44$ ;  $p < 0,000001$ ) на момент исследования.

Концентрация СРБ в ликворе при бактериальных менингитах в начале заболевания также была достоверно выше, чем у пациентов из группы контроля ( $p = 0,001$ ), так, при бактериальных менингитах медиана концентрации СРБ в СМЖ на 1–4 сутки госпитализации составила 110,71 мкг/л (25%-75%: 44,27–142,27 мкг/л); при вирусных поражениях ЦНС она находилась на отметке 21,47 мкг/л (25%-75%: 4,58–48,14 мкг/л), у пациентов с различными инфекционными заболеваниями без ликворологических признаков менингита — 7,56 мкг/л (25%-75%: 1,44–53,85 мкг/л). Проведенный ROC-анализ в качестве точки диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии патологического

процесса предложил концентрацию CRP в 92,26 мкг/л (Se=56%, Sp=96,8%,  $p=0,0001$ , AUC=0,796). Концентрация СРБ в ликворе достоверно коррелировала с выраженностью плеоцитоза ( $R=0,399$ ;  $p=0,0003$ ), уровнем белка ( $R=0,48$ ;  $p<0,00001$ ), процентным содержанием нейтрофилов ( $R=0,49$ ;  $p=0,00002$ ) в ликворе на момент исследования, а также с днем госпитализации ( $R=0,54$ ;  $p<0,000001$ ) и концентрацией D-лактата ( $R=0,49$ ;  $p=0,000001$ ).

Концентрация прокальцитонина в ликворе в начале заболевания у пациентов с доказанной бактериальной этиологией процесса была достоверно выше, чем при вирусной ( $p=0,016$ ). Так, при бактериальных менингитах медиана концентрации прокальцитонина в СМЖ на 1—4 сутки госпитализации составила 39,62 пг/мл (25%-75%: 7,25—94,65 пг/мл), при вирусных поражениях ЦНС она находилась на отметке 20,2 пг/мл (25%-75%: 0,0—39,62 пг/мл), у пациентов без ликворологических признаков менингита, менингоэнцефалита — 7,25 пг/мл (25%-75%: 0,0—16,96 пг/мл). Проведенный ROC-анализ в качестве точки диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии патологического процесса предложил концентрацию прокальцитонина, равную 23,43 пг/мл (Se=76,9%, Sp=73,8%,  $p=0,0001$ , AUC=0,755). Концентрация прокальцитонина в ликворе достоверно коррелировала с днем госпитализации ( $R=0,33$ ;  $p=0,003$ ), выраженностью плеоцитоза ( $R=0,48$ ;  $p<0,00001$ ), процентным содержанием нейтрофилов ( $R=0,43$ ;  $p=0,0003$ ), уровнем белка в ликворе ( $R=0,49$ ;  $p<0,00001$ ) на момент исследования, а также с концентрацией D-лактата ( $R=0,39$ ;  $p=0,0002$ ) и CRP ( $R=0,42$ ;  $p=0,00008$ ) в СМЖ.

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать вывод, что для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов / менингоэнцефалитов, а также оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии можно с успехом применять метод определения наличия и уровня D-лактата в спинномозговой жидкости (AUC=0,861), при этом дифференциально-диагностическим значением является концентрация D-лактата ликвора, превышающая 0,097 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 90,0% и 69,2% соответственно ( $p=0,0001$ ). Другие возможные методы дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной этиологии менингитов / менингоэнцефалитов (определение концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина в ликворе) характеризуются меньшей площадью поля под кривой ROC-анализа (0,769 и 0,755 соответственно), а также значительно большей стоимостью, сложностью постановки и длительностью исследования (до 1 суток), что делает их менее желательными для использования в рутинной клинической практике.

#### Литература

- Gershon, E.B. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in meningitis: diagnostic value and pathophysiology / E. Ben Gershon, G.J.J. Briggeman-Mol, F. de Zegher // Eur J Pediatr. — 1986. — Vol. 145. — P. 246—249.
- Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis / Jones AE [et al.] // Annals of Emergency Medicine. — 2007. — 50 (1) — P. 34—41.
- Михайлов, Е.В. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления / Е.В. Михайлов, А.В. Штейнберг, И.Г. Еремеева // Детские инфекции. — 2008. — №3. — С. 61—64.
- Семенов, В.М. Гнойные менингиты: особенности клинического течения, вариант дифференциальной диагностики / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, Т.И. Дмитраченко // Неотложная медицина №2. Медицинский алфавит. — 2011. — №11. — С. 22—28.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В ГЕНОТИПА D У ДЕТЕЙ

Зинович Я.И.<sup>1</sup>, Оскирко А.Н.<sup>1</sup>,  
Горегляд Н.С.<sup>2</sup>, Ключарева А.А.<sup>1</sup>

- ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь
- УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», г. Минск, Беларусь

Описано 10 генотипов (A-J) вируса гепатита В (ВГВ). Влияние генотипа ВГВ на течение и исход ВГВ-инфекции, эффективность противовирусной терапии (ПВТ) остается до конца неизученным [2, 3].

Цель работы: оценить клинико-морфологические данные и эффективность ПВТ ХГВ с генотипом D вируса гепатита В (ВГВ) у детей.

Материалы и методы: генотипирование ВГВ проведено у 33 детей с ХГВ (18 мальчиков, 15 девочек; средний возраст — 12,6 лет (колебался от 6 месяцев до 15 лет), состоящих на учете в консультативно-диспансерном кабинете УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска.

Определение генотипов ВГВ проводилось в Республиканском научно-практическом центре эпидемиологии и микробиологии (д.м.н. Еремин В.Ф., к.м.н. Гасич Е.Л.) с применением генетического анализатора ABI Prism 3100 Avant. Анализ полученных сиквенсов проводили с использованием компьютерных программ SeqScape, BioEdit, MEGA4.1. Анализ мутаций резистентности осуществляли с использованием программы geno2pheno. Амплификацию выделенной ДНК по участку гена Р вируса проводили на амплификаторе AB2700.

У 1 ребенка (азиатский эмигрант) определен генотип С<sub>2</sub> и еще у троих детей — генотип А<sub>2</sub> ВГВ. Выявление генотипа С<sub>2</sub>, преобладающего в азиатских странах, генотипа D<sub>4</sub>, регистрирующегося в западных странах Тихоокеанского региона, и генотипа А<sub>2</sub> ВГВ, циркулирующего в Северной Европе, по-видимому, следует связывать с процессами миграции населения [1].

Генотип D выявлен у 29 детей (87,9%), из них в исходе вероятно врожденного ГВ — 23 ребенка. При этом генотип D<sub>1</sub> обнаружен у 7 детей (24,14%), D<sub>2</sub> — также у 7 детей (24,14%), D<sub>3</sub> — у 14 (48,28%), у одной девочки определен D<sub>4</sub> (3,5%) генотип ВГВ.

Результаты. Субъективная симптоматика выявлена у 13 детей (44,8%). Основные жалобы: слабость,